

PCT/CN00/00164

CN00/164

REC'D 31 AUG 2000

PCT/CN00/00164

WIPO

PCT

4

证 明

78/12

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 99 07 20

申 请 号: 99 1 09886.2

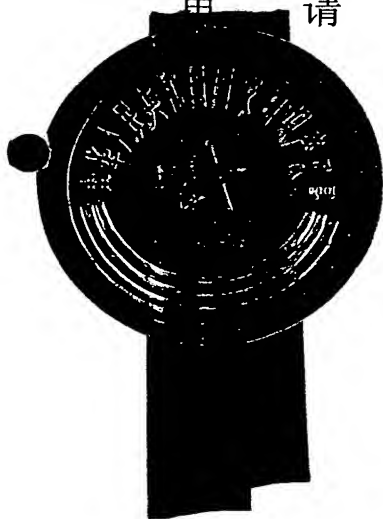
申 请 类 别: 发明专利

发 明 创 造 名 称: 木豆叶药材及其提取物的新用途

发 明 人 或 设 计 人: 袁 浩

申 请 人: 袁 浩

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中 华 人 民 共 和 国

国家知识产权局局长

姜 颖

2000 年 06 月 23 日

99.07.20

4

权 利 要 求 书

- 1、木豆叶药材及其提取物的新用途，其特征在于将木豆叶药材及其提取物用于制备治疗褥疮的药物。
- 2、木豆叶药材及其提取物的新用途，其特征在于将木豆叶药材及其提取物用于制备治疗感染创面的药物。
- 3、木豆叶药材及其提取物的新用途，其特征在于将木豆叶药材及其提取物用于制备开放性骨折感染创面的药物。

说明书

木豆叶药材及其提取物的新用途

本发明是关于木豆叶药材及其提取物的新用途，属于中药领域。

木豆叶，又名柳豆、扭豆、豆蓉、柳点。具有清热解毒、活血化瘀、抗菌消炎的作用，该药根部有清热解毒、止血止痛和杀虫作用；嫩叶嚼烂用于治疗口疮，压汁内服可消黄疸，捣烂的浆汁对外伤和疮毒有祛腐生肌作用，叶的煎剂对咳嗽、腹泻等有效。CN1174052A 报道了木豆叶的药物用途，由于该药物是木豆叶与其他组份混合配伍使用，并没有对木豆叶进行提取，不能够清楚地获得木豆叶的有效部位，限制了木豆叶的应用。该文献是发明人对木豆叶临床应用的第一步研究，在此基础上，发明人进行了深入细致的研究，首先对木豆叶有效部位进行分离提取的筛选研究，发现了木豆叶的药用部分，并通过化学方法分离了其药物有效部位，进而进行了有效部位的药效学研究，发现了木豆叶提取物的新药物用途，并将木豆叶制成了药物制剂，完成了本发明。

因此，本发明目的是提供木豆叶木豆叶药材及其提取物的新用途。

本发明木豆叶提取物有效部位的筛选是依据特定的药效学指标，以不同极性的溶媒分离不同部位，筛选木豆叶的主要活性部位。最后确定木豆叶的有效部位为其水溶性部位。并进一步进行分离提取，通过对不同部位的药效学实验研究，确认木豆叶的有效部位是水提离心去沉淀部位。在此基础上对木豆叶有效部位的提取工艺条件进行了摸索，经过采用不同提取方法、浓缩方法、精制方法和干燥工艺的研究，筛选出了本发明木豆叶提取物有效部位的优选提取工艺。

因此，本发明木豆叶提取物的提取工艺如下：

（一）原药材净化、炮制

木豆叶

（炮制）取木豆叶干燥的幼嫩枝叶，除去杂质和老枝，洗净，阴干。切成约 5cm 的小段，置洁净容器中备用，容器外贴标签，注明品名、批号、件数、重量、日期等。

（二）药材提取、浓缩、干燥

取木豆叶，置多功能提取罐中，加药材量的 10 倍量水浸泡约 0.5

— 2 小时，最好浸泡 1 小时，加热煎煮 1 — 4 次，优选煎煮三次，每次煎煮 1 — 2 小时，最好煎煮 1.5 小时，过滤，滤液立即抽入真空浓缩器（真空度为 - 0.08MPa，温度为 60℃）中，浓缩至相对密度为 1.05 — 1.10（60℃热测），用 80 目尼龙布过滤，滤液采用连续式离心过滤（转速 15000r.p.m，流量 50L/小时），离心液经喷雾干燥器（进风口温度 180℃，干燥时间 4 秒，出风口温度 80℃）干燥，干浸膏粉置洁净密闭容器中，容器外贴标签，注明品名、批号、件数、重量、日期等，制成了本发明的木豆叶有效部位提取物。

本发明的木豆叶提取物作为药物活性成份，可以按照常规的制剂工艺制成临床制剂，例如，片剂、丸剂、散剂、胶囊剂、口服液等，其中药物制剂中木豆叶提取物的含量为治疗有效量，一般为 0.01-99.9%，优选 1 — 90%，更优选为 5 — 80%，最优选为 10 — 70%。

本发明的木豆叶胶囊制备方法为：

将木豆叶提取物加入常规的赋形剂，如淀粉，或不加入赋形剂后，装入胶囊，即得。

虽然本发明对木豆叶进行了上述的提取分离过程，但是，使用不经提取分离的木豆叶药材直接制备成药，同样能够达到本发明所述的医疗作用。

本发明经过实验研究，证实了木豆叶的下列新药物用途。

- 1、木豆叶药材及其提取物用于制备治疗褥疮的药物用途。
- 2、木豆叶药材及其提取物用于制备治疗感染创面的药物用途。
- 3、木豆叶药材及其提取物用于制备治疗开放性骨折感染创面的药物用途。

实验例 1 木豆叶药材及提取物治疗褥疮的临床疗效观察

材料和方法

一、应用药物：

木豆叶药材及其提取物：木豆叶生长于南方，为蝶形花科 *popilionaccac*，属 *ajonus* 亚热带灌木植物。

生肌膏：由氧化锌、冰片、黄丹、石碳酸、凡士林、硼酸等物组成，是广州中医药大学第一附属医院骨科与外科治疗创面感染 30 余年的经验方。

二、纳入标准：

- 1、褥疮的分期标准：依据全国中等卫生学校试用教材《基础护理学》中有关褥疮的分期标准与判断标准。

第一期即瘀血红润期：局部皮肤受压后，出现暂时的血液循环障碍（反应性瘀血）表现为红、肿、热、痛。

第二期为炎性浸润期，局部红肿部分向外浸润、扩大、变影，皮肤转为紫黑色，常在表皮有水泡形成，患者有疼痛感。

第三期即浅度溃疡期：水泡破溃，局部感染，浅层组织坏死，溃疡形成。

第四期即坏死溃疡期：坏死组织侵入真皮下层和肌肉层，露出韧带，脓液较多，坏死组织呈黑色，有臭味，可脱落，感染向周围和深层组织扩展，可达骨骼，严重者甚至引起脓毒血症。

2、褥疮的计算方法标准：(1)面积：按照平面几何图形的面积计算方法计算。(2)褥疮愈合时间指数：褥疮愈合时间指数 = (褥疮面积 × 褥疮期数) / 褥疮愈合天数。

3、疗效判定标准：(1)愈合时间：从开始用药到创面完全愈合的天数。(2)愈合标准：上皮覆盖创面，创面完全消失为愈合。

4、病例选择的纳入标准：(1)病种：只选择颅脑损伤、下肢骨折、脊柱损伤合并截瘫的褥疮患者。(2)部位：只统一选取骶尾部褥疮的病例。(3)褥疮分期的选择标准：符合(1)、(2)标准，褥疮为Ⅱ期以上者。(4)年龄和性别：符合(1)(2)(3)标准者，任何年龄、性别均可。

三、病例的排除标准：

1、烧伤感染溃疡或痈疽、疔肿病例。

2、结核、痔疮溃疡等引起的骶尾部感染病例。

四、治疗方法：

1、清创：按褥疮的伤口情况进行清创，常规消毒后，消除全部坏死无活力的软组织及死骨，直到软组织或骨面渗血为止，用双氧水或优琐、生理盐水冲洗伤口。

2、换药：在清创后的创面上，用生肌膏或木豆叶药材及其提取物，涂布整个伤口，每天换药一次，每次换药必须按换药常规洗净旧药，敷上新药。创面开始长出上皮后，均改为每3-4天换药一次。

五、两组患者的一般情况：

1、木豆叶药材及其提取物组：男34例，女16例：年龄19-86岁，褥疮面积最大者为19cm × 12cm（Ⅳ期）最小者为2cm × 1cm（Ⅱ期），平均面积为17.5cm²。

2、生肌膏组：男22例，女17例：年龄19-90岁，褥疮面积最大者为8cm × 7cm（Ⅳ期）最小者为2cm × 1cm（Ⅱ期），平均面积为9.9cm²。

结果

一、两组褥疮愈合时间对照（表 1）：从表 1 可以看出，木豆叶药材及其提取物组对于褥疮的愈合时间比生肌膏组短 14 天。差别有显著性意义。

表 1 两组褥疮愈合时间对照表（ $\bar{X} \pm s$ ）

组别	例数	愈合天数
木豆叶组	50	28.16 ± 16.72
生肌膏组	39	44.54 ± 30.49

$p < 0.01$

二、褥疮分期愈合时间（天数）比较（表 2）：从表 2 可以看出，两组对期褥疮的治疗愈合时间差别不显著，提示疗效相近。

表 2 两组中期到期褥疮愈合时间比较表（ $\bar{X} \pm s$ ）

组别	II期	例数	III期	例数	IV期	例数
木豆叶组	$12.30 \pm 8.02(12)$		$26.09 \pm 12.37(23)$		$43.14 \pm 14.06(15)$	
生肌膏组	$18.50 \pm 7.2(13)$		$44.20 \pm 16.41(18)$		$87.50 \pm 30.41(8)$	

$p < 0.05$

$p < 0.001$

$p < 0.01$

三、褥疮愈合时间指数对比(表3)

表 3 两组褥疮愈合时间指数对比（ $\bar{X} \pm s$ ）

组别	总体指数	II期	III期	IV期
木豆叶组	1.47 ± 1.18	0.87 ± 0.34	1.21 ± 0.84	2.33 ± 1.57
生肌膏组	0.74 ± 0.35	0.52 ± 0.16	0.71 ± 0.31	1.06 ± 0.52

$p < 0.01$

$p < 0.01$

$p < 0.01$

$p < 0.01$

四、计算愈合时间作为对比，是衡量比较药物功效的较为科学和准确可靠的方法。指数越高，说明功效越好，指数越低，功效越差。从表 3 来看，木豆叶药材及其提取物对褥疮的治疗作用确切、优异。

临床上观察到使用木豆叶药材及其提取物的病例，褥疮创面肉芽出现早，约 2-4 天便出现红润鲜嫩、活力良好的肉芽组织，而且生长较快，能够迅速覆盖创面，分泌物少。

讨论

通过临床观察，使用木豆叶药材及其提取物治疗褥疮的治疗，与传统的生肌膏相比，疗效明显优异，体现在不仅能够缩短疗程，而且愈后瘢痕少。它的作用机理从以下两个方面来说明。

一、木豆叶药材及其提取物促进裸露骨质表面肉芽岛生长。

当褥疮处的骨质裸露时，使用木豆叶药材及其提取物后可在裸露骨质表面出现数个小点血管翳，继而生长成肉芽，与周围向中央生长的肉芽连成一片，形成肉芽组织而覆盖创面。而生肌膏则未能观察到这一现象，其肉芽组织只从四周向中央慢慢爬行，很难覆盖裸露的骨面，须改用其他方法解决，从而延长了创面愈合的时间。

二、木豆叶药材及其提取物的抑菌作用。

木豆叶药材及其提取物经体外抑菌实验证实对金黄色葡萄球菌有较好的抑菌效果，其作用相当于庆大霉素（平面纸片法），动物实验也证实该药对于急性、亚急性、慢性炎症模型均有抑菌作用。我们在临床应用该药过程中，一直没有发现该药有毒副作用，患者反映良好。

实验例 2 木豆叶药材及提取物治疗开放性骨折感染创面的临床研究

临床资料：本组病例 18 个，年龄从 14 岁到 70 岁，病因有 6 例由于创伤引起，7 例创伤后行内固定术后，3 例创伤引起截肢，两例由于坏疽截肢术后。并胫腓骨下 1/3 骨折 8 例。胫腓骨上 1/3 骨折 3 例，股骨下 1/3 骨折 2 例。

治疗方法：所有病例创面局部仅用木豆叶药材及提取物外敷治疗，浓度为 1:2，PH 值为 5.3，消毒后瓶装备用。按无菌要求换药，将浸泡过药液的纱块浸湿创面，外以凡士林油纱及无菌敷料覆盖，包扎，创面感染明显时，每日给药一次；肉芽组织出现，创面渗出物减少时，每日给药一到两次；当创面被新鲜肉芽组织完全覆盖后，改用庆大霉素生理盐水混合液湿敷，三天后中厚皮片游离植皮，术后三天，继续中药湿敷，直至创面愈合。

观察内容：在用药前与用药后的不同时间进行创面动态彩色照相，观察创面感染变化；将创面分泌物做细菌培养及药敏实验；观察上皮肉芽组织、肉芽岛出现时间、演变规律、生长情况及创面愈合时间。创面肉芽组织学检查。

研究结果：临床中 15 例创面在 3 天内感染得到控制，3 例因创面感染时间较长、且伴有骨感染、骨坏死，需将死骨摘除后感染方能控制。用药后渗出物很快减少，创面肉芽组织在用药后 2-5 天出现，呈鲜红色，触之易出血，到四周即可覆盖创面。

结论：木豆叶药材及提取物对临床感染创面具有较好的抗感染能力，能促进肉芽组织生长，增加创面血液供应，促进创面愈合的作用，尤其能在裸露于创面的骨面上生长出肉芽组织——“骨肉芽岛”。

实验例 3 木豆叶药材及提取物治疗开放性骨折感染创面愈合的实验研究

1、木豆叶药材及提取物对开放性感染创面愈合的影响：

实验材料：木豆叶药材及提取物，浓度为 1:2，PH 值为 5.3，消毒后瓶装备用。

建立家兔双前肢感染创面的模型：健康家兔 19 只，雌雄不分，体重 2-2.8kg。分三批手术建立双前肢开放性创伤面模型，随后接种细菌。通过预实验证实在创面接种细菌后 72 小时创面感染达到高峰。

药物应用：创面感染达到高峰后外用上药，第一周每日给药两次，第 2 周至创面基本愈合时每日给药一次，创面基本愈合到完全愈合，每隔三日换药一次；每次换药保证药量一致。以呋喃西林为对照组。

指标的观察与评定方法：测量时点为创面形成后、创面用药前，用药后每三天一次；测量方法采用创面周沿描绘法；通过对创面面积随时间变化的曲线图以及各组各时点的面积数值进行统计学处理；并对创面上皮与肉芽组织以及疤痕组织进行肉眼观察与光镜检查；进行创面愈合时间的测定；

实验结果：木豆叶药材及提取物对创面的修复作用在用药第 9 天后较对照组明显占优，最终愈合时间较对照组提前一周左右，其差异有显著性意义（ $p < 0.05$ ）

实验结论：

木豆叶药材及提取物具有促进创面上皮，肉芽组织生长，增加创面血液供应，加速创面愈合，减少疤痕组织形成，提高愈合质量等作用。

2、木豆叶药材及提取物对开放性感染创面的抗感染能力：

实验材料：木豆叶药材及提取物，浓度为 1:2，PH 值为 5.3，消毒后瓶装备用。

建立家兔双前肢感染创面的模型：健康家兔 6 只，雌雄不分，体重 2.5-3kg。分三批手术建立双前肢开放性创伤面模型，随后接种细菌，病菌浓度增加到 9 亿个细菌/ml。通过预实验证实在创面接种细菌后 36 小时创面感染达到高峰。

药物应用：

创面感染达到高峰后外用上药，每日给药两次（上午八时，下午四时各一次），以生理盐水为对照组。

观察内容：在用药前与用药的不同时间进行创面动态彩色照相，观察创面感染变化；观察创面周围红晕环范围大小及颜色变化，了解创面充血情况；观察周围肿胀程度及创面分泌物数量的变化情况，以了解创面的渗出情况。

实验结果：木豆药材及提取物对创面的修复作用在用药第 9 天后较对照组明显占优，最终愈合时间较对照组提前一周左右，其差异有显著性意义（ $p < 0.05$ ）。

实验结论：木豆叶药材及提取物对感染创面有较好的抗感染能力，反映在创面及炎症反应消退快，尤其是用药后创面渗出很快减少，创面干净，提示该药有较好的抗炎性渗出的作用。

实验例 4 豆叶药材及提取物应用于感染创面 564 例疗效观察

木豆叶，又名柳豆叶，经 6 年多来临床应用于外伤创面、感染创面、烧伤感染、褥疮等病种，据 564 例疗效观察，表明此药有显著的抑菌消炎、清热解毒、祛腐生肌作用。经细菌培养抑菌情况类似庆大霉素，特别是金黄色葡萄球菌的抑菌力较强。经中国医学科学院药物研究所初步分析：水溶部分有抗菌作用，脂溶部分有抗炎作用。

感染创面分泌物细菌培养、多为绿脓杆菌变形杆菌、大肠杆菌、白色葡萄球菌、金黄色葡萄球菌，少数枯草杆菌、产气杆菌。感染创面经用木豆叶药材及提取物外敷 3-5 天后，分泌物、臭味减少，腐烂组织较快祛除，逐步呈现出鲜红的肉芽创面，较大创面经敷药 2 周，基本可以植皮；暴露骨骼，经敷药后见哈佛氏系统生长肉芽岛，逐渐复盖骨面；肌腱部位一定要用药液保持湿润，以免坏死。

常用制剂：(1)鲜叶洗净经 1%新洁尔灭浸泡 20 分钟，晾干后捣烂，直接敷于创面，或是在创面上敷一层纱布，然后将药敷在纱布外，药液可以透过纱布作用于创面，外加敷料包扎。(2)用 200%的木豆叶药材及提取物浓缩剂，湿敷创面，二者相比前者疗效较好。(3)用叶煮水浸泡创面 30 分钟左右。

体会

THIS PAGE BLANK (USPTO)